



# Fenotyp pacjentów z ginekomastią

## Phenotype of patients with gynecomastia

*Izabella Czajka-Oraniec, Wojciech Zgliczyński*

*Klinika Endokrynologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa*

### Streszczenie

**Wstęp:** Ginekomastia to łagodny rozrost tkanki gruczołowej sutka u mężczyzn. Celem pracy było określenie fenotypu pacjentów z ginekomastią, w szczególności ocena parametrów antropometrycznych, ultrasonograficznego badania piersi i profilu hormonalnego oraz próba określenia przyczyn ginekomastii.

**Materiał i metody:** Badaniem objęto 220 mężczyzn, w tym 126 pacjentów chorych na ginekomastię i 94 zdrowych ochotników w grupie kontrolnej. Przeprowadzono badanie podmiotowe i przedmiotowe, USG gruczołów piersiowych i oznaczenia hormonalne (T, E2, LH, FSH, SHBG, S-DHEA, PRL i TSH). Obliczono także stężenie wolnego testosteronu.

**Wyniki:** Na podstawie uzyskanych wyników podzielono mężczyzn z ginekomastią na trzy grupy: z ginekomastią idiopatyczną (58 osób, 46% badanych), z hipogonadyzmem (34 osoby, 27%) oraz z ginekomastią polekową i wywołaną innymi czynnikami (34 osoby, 27%). Stwierdzono istotnie większe BMI, w szczególności u chorych na hipogonadyzm, w porównaniu z grupą kontrolną. W badaniu USG piersi wykazano dodatnią korelację objętości gruczołów piersiowych z BMI, czasem trwania zmian i stężeniem estradiolu, a ujemną ze stężeniem testosteronu. Zaobserwowano znamienne różnice między grupami pacjentów a grupą kontrolną pod względem stężeń LH, T, SHBG, fT i S-DHEA, natomiast brak różnic w stężeniach PRL, FSH i TSH. Szczególną uwagę zwraca wyższe stężenie SHBG we wszystkich grupach pacjentów, również tych z ginekomastią idiopatyczną, w porównaniu z grupą kontrolną.

**Wnioski:** Badanie kliniczne i określenie profilu hormonalnego umożliwia podział na trzy grupy mężczyzn z ginekomastią: idiopatyczną, zależną od hipogonadyzmu oraz polekową i związaną z innymi chorobami. W blisko połowie przypadków (46%) nie udaje się ustalić przyczyny ginekomastii. Poza dobrze znanymi hormonalnymi przyczynami ginekomastii, takimi jak hipogonadyzm czy hiperestrogenizm, wykazano, że również subtelne zmiany hormonalne, takie jak podwyższenie stężenia białka wiążącego hormony płciowe (SHBG), mogą leżeć u jej podłoża. (*Endokrynol Pol* 2008; 59 (2): 131–139)

**Słowa kluczowe:** ginekomastia, hipogonadyzm, ultrasonografia, białko wiążące hormony płciowe

### Abstract

**Introduction:** Gynecomastia, a benign enlargement of the breast glandular tissue in men. The aim of the study was to evaluate the phenotype of patients with gynecomastia, in particular anthropometric assessment, breast ultrasound examination and hormonal testing, as well as to estimate possible causes of gynecomastia in studied population.

**Material and methods:** Two hundred-twenty men were enrolled in the study: 126 patients with gynecomastia and 94 healthy volunteers as a control group. Detailed medical examination, breast ultrasound and hormonal assays for T, E2, LH, FSH, SHBG, S-DHEA, PRL and TSH were performed. Calculation of free testosterone concentration was done.

**Results:** The results of clinical and hormonal evaluation enabled to divide the cases into three groups: patients with idiopathic gynecomastia (58 subjects, 46%), with hypogonadism (34 subjects, 27%) and drug-induced or associated with other disorders gynecomastia (34 subjects, 27%). We found that men with gynecomastia, particularly associated with hypogonadism, had significantly higher BMI compared with control group. Ultrasound examination revealed the positive correlation between breast tissue volume and BMI, duration of gynecomastia and estradiol level, while negative correlation with testosterone level. We demonstrated significant differences in LH, T, SHBG, fT and S-DHEA levels between cases and controls. There were no differences in PRL, FSH and TSH levels among groups. Significant elevation of SHBG concentration in all groups of patients, including idiopathic gynecomastia cases, compared with controls, was remarkable.

**Conclusion:** Clinical evaluation and hormonal profile can help to classify patient with gynecomastia into one of three groups: idiopathic gynecomastia, associated with hypogonadism, and drug-induced or associated with other diseases. Idiopathic gynecomastia — of unknown etiology is diagnosed in almost half of all cases (46%). We showed that apart from well known hormonal disturbances leading to gynecomastia, like hypogonadism or hyperestrogenism, also subtle hormonal alterations, such as sex hormone binding globuline (SHBG) level elevation may contribute to breast enlargement. (*Pol J Endocrinol* 2008; 59 (2): 131–139)

**Key words:** gynecomastia, hypogonadism, ultrasound examination, sex hormone binding globuline

Praca finansowana ze środków pochodzących z grantu CMKP o symbolu 501-2-1-08-54/05



Prof. dr hab. med. Wojciech Zgliczyński, Klinika Endokrynologii Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Szpital Bielański, ul. Ceglowska 80, 01-809 Warszawa, tel./faks: (022) 834 31 31, e-mail: [iczajka@cmkp.edu.pl](mailto:iczajka@cmkp.edu.pl); [klinendo@cmkp.edu.pl](mailto:klinendo@cmkp.edu.pl)

## Wstęp

Ginekomastia, czyli łagodny rozrost tkanki gruczołowej sutka, jest najczęstszą przyczyną widocznego lub wyczuwalnego palpacyjnie powiększenia piersi u mężczyzn [1]. Innymi przyczynami tego stanu mogą być łagodne nowotwory, na przykład tłuszczaki czy włókniaki, lub w rzadkich przypadkach — rak. Podejrzenie złośliwego procesu nasuwa obecność twardego, nieruchomego względem podłoża guzka, położonego ekscentrycznie, zmieniającego skórę lub kształt brodawki, zwykle u starszych mężczyzn. U otyłych mężczyzn ginekomastia bywa mylona z lipomastią, czyli przerostem tkanki tłuszczowej w okolicy piersi [2].

Ginekomastia dotyczy dużego odsetka męskiej populacji, sięgającego ponad 30% dorosłych zdrowych mężczyzn [3] i ponad 60% chłopców w wieku dojrzewania [4] oraz starzejących się mężczyzn [5]. Mimo to wciąż stwarza problemy diagnostyczne i terapeutyczne, a informacje dostępne na jej temat w literaturze medycznej wydają się niewystarczające. Zwraca uwagę duża częstość występowania ginekomastii idiopatycznej, czyli przerostu gruczołów piersiowych o nieustalonej przyczynie, która według różnych autorów waha się między 25–50% [1, 6].

Niewiele wciąż wiadomo na temat genetycznej predyspozycji do wystąpienia ginekomastii. Wykazano, że mogą do niej prowadzić mutacje i polimorfizmy występujące między innymi w genach aromatazy [7] i receptora androgenowego [8]. W badaniach asocjacyjnych wykazano zależność ginekomastii, głównie idiopatycznej, od polimorfizmu –351 A/G w intronie 1 genu receptora estrogenowego  $\alpha$  [9] i od polimorfizmu C/T (rs10046) w egzonie 10 genu aromatazy [10].

Celem pracy było określenie fenotypu pacjentów z ginekomastią, czyli szczegółowa charakterystyka kliniczna obejmująca wyniki badania podmiotowego, przedmiotowego, w tym parametrów antropometrycznych, i ultrasonograficznego badania piersi oraz oznaczeń hormonalnych. Celem było również określenie przyczyn ginekomastii i porównanie pacjentów z ginekomastią z grupą kontrolną zdrowych mężczyzn pod względem stężeń wybranych hormonów w surowicy.

## Materiał i metody

Badaniem objęto 220 mężczyzn, w tym 126 pacjentów, którzy zgłaszali się z powodu powiększenia i/lub bólu piersi do Poradni przy Klinice Endokrynologii CMKP w latach 2004–2006 oraz 94 zdrowych ochotników. Do badania włączono pacjentów z klinicznie i ultrasonograficznie potwierdzoną ginekomastią, czyli obecnością tkanki gruczołowej piersi.

Projekt pracy uzyskał zgodę Komisji Bioetycznej CMKP. Wszystkich uczestników poinformowano o charakterze badania i uzyskano na nie zgodę.

Przeprowadzono badanie kliniczne, ze szczególną oceną gruczołów piersiowych i jąder. Zebrano szczegółowe wywiady dotyczące stanu zdrowia, zaburzeń potencji oraz zażywanych leków i używek. Na podstawie aktualnej masy ciała (mc.) i wzrostu wyliczono indeks masy ciała (BMI, *body mass index*), według wzoru:  $BMI = mc./wzrost^2$ .

Wszyscy pacjenci mieli wykonane badanie ultrasonograficzne (USG) określające echostrukturę sutków w celu potwierdzenia rozpoznania i wykluczenia zmian ogniskowych. U 83 pacjentów z ginekomastią autorzy dodatkowo przeprowadzili badanie USG (Aloka Echo Camera SSD-1200, sonda 7,5 MHz), na podstawie którego dokonali obliczenia objętości tkanki gruczołowej, według wzoru  $V = 0,52 \cdot xyz$ , gdzie x — wymiar poprzeczny, y — podłużny, a z — grubość tkanki gruczołowej w okolicy zabrodawkowej.

U wszystkich mężczyzn chorych na ginekomastię i w grupie kontrolnej oznaczono stężenia w surowicy: estradiolu (E2, *oestradiol*), testosteronu (T, *testosterone*) i hormonu luteinizującego (LH, *luteinizing hormone*). Dodatkowo stężenia folitropiny (FSH, *follicle-stimulating hormone*) oznaczono u 105 pacjentów i 38 mężczyzn z grupy kontrolnej, prolaktyny (PRL, *prolactin*) — odpowiednio 96 i 36, siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEA-S, *dehydroepiandrosterone sulfate*) — 86 i 90, hormonu tyreotropowego (TSH, *thyroid-stimulating hormone*) — 88 i 40, a białka wiążącego hormony płciowe (SHBG, *sex hormone binding globulin*) u 75 i 84 mężczyzn. Obliczono stężenie wolnego testosteronu (fT, *free testosterone*), korzystając ze wzoru [11]:

$$fT [pmol/l] = [2,28 - 1,38 \times \log (SHBG \text{ nmol/l}/10)] \times T [nmol/l] \times 10.$$

Stężenia FSH, LH, E2, TSH oznaczono metodą chemiluminescencyjną przy użyciu analizatora immunoenzymatycznego Immulite 2000 (Diagnostic Products Corporation, Stany Zjednoczone). Stężenia T i DHEA-S oznaczano metodą radioimmunologiczną (TESTO-CT2 Kit — CIS Bio International, Francja; Spectria DHEA-S RIA kit — Orion Diagnostica, Finlandia), natomiast SHBG i PRL — metodą immunoradiometryczną (Spectra SHBG IRMA test — Orion Diagnostica, Finlandia; RIA-gnost® PROL — CIS Bio International, Francja).

Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu programu Statistica 6.0. Charakterystykę zebranego materiału przedstawiono za pomocą średnich i odchyłeń standardowych lub median i kwartyli dla parametrów o charakterze ciągłym oraz tabel częstości dla parametrów o charakterze dyskretnym. Wykonano testy normalności rozkładów zmiennych testem W Shapiro-Wilka. Ze względu na odstępstwa od założeń o normalno-

Tabela I. Przyczyny ginekomastii w badanej grupie mężczyzn

Table I. Causes of gynecomastia in the studied population

Przyczyny ginekomastii		Liczba pacjentów
Idiopatyczna (grupa I)		59
Hipogonadyzm (grupa II)		34
Związany z wiekiem	— okres starzenia	8
	— okres dojrzewania	7
Hiperprolaktynemia	— prolaktinoma	4
	— czynnościowa hiperprolaktynemia	2
Upośledzenie czynności przysadki	— limfocytarne zapalenie przysadki	1
	— zespół pustego siodła	2
	— hipoplazja części gruczołowej przysadki	1
	— po radioterapii germinoma OUN	1
	— idiopatyczny	3
Upośledzenie czynności jąder	— zespół Klinefeltera	2
	— inne (np. pozapalne, pourazowe)	3
Różne (grupa III)		33
Leki	— steroidy anaboliczne	10
	— finasteroid	4
	— testosteron	2
	— spironolakton	1
	— mitotan	2
	— cypoteron (Androcur)	1
	— digoksyna, metronidazol, ranitydyna	1
	— gonadotropina kosmówkowa	1
	— olanzapina	1
	— chemioterapia	2
Nowotwory	— guz jądra ( <i>Leydigoma benignum</i> )	1
	— rak nadnercza [34]	1
	— czerniak skóry	1
Inne	— nadczynność tarczycy	1
	— poalkoholowe uszkodzenie wątroby	1
	— inne, np. niedożywienie, nasilenie aromatyzacji	4

ści stężenia hormonów porównano za pomocą nieparametrycznego testu Kruskala-Wallisa. Jako poziom istotności dla tych porównań przyjęto 0,01. W przypadku uzyskania wyniku istotnego statystycznie wykonano porównania parowe pomiędzy grupą kontrolną a poszczególnymi typami ginekomastii, stosując nieparametryczny test U Manna-Whitneya z zastosowaniem poprawki Bonferroni. Oceniano korelacje nieparametryczne, wyznaczając współczynnik korelacji rang Spearmana.

## Wyniki

Opierając się na wynikach badania klinicznego i badań hormonalnych mężczyzn, chorych na ginekomastię podzielono na trzy grupy. Największą grupę (58 osób, 46% badanych) stanowili mężczyźni z ginekomastią idiopatyczną (grupa I), w tym również przetrwała ginekomastią pokwitaniową. W tych przypadkach etiologia przerostu gruczołów piersiowych była niejasna. Prawdopodobnie były rozwój cielesno-płciowy, potencja oraz wyniki

badania hormonalnych, a negatywny był wywiad dotyczący chorób i leków wywołujących ginekomastię. Drugą grupę (II) stanowili mężczyźni z hipogonadyzmem (34 osoby, 27%). Zakwalifikowano do niej mężczyzn ze stężeniem testosteronu całkowitego poniżej 3,5 ng/ml (12 nmol/l) [12] i innymi objawami hipogonadyzmu, na przykład: eunuchoidalną budową ciała, małymi jądrami, słabym owłosieniem, obniżonym libido, zaburzeniami erekcji, niepłodnością, pogorszeniem nastroju i koncentracji lub spóźnionym dojrzewaniem. Do trzeciej grupy (III) włączono 34 pacjentów (27%), z ginekomastią polekową oraz tych, u których stwierdzono schorzenia mogące wywołać ginekomastię [1]. Przyczyny ginekomastii w badanej populacji szczegółowo przedstawiono w tabeli I.

Charakterystykę kliniczną pacjentów z ginekomastią i mężczyzn z grupy kontrolnej umieszczono w tabeli II. Tylko III grupa mężczyzn z ginekomastią (polekową i wywołaną innymi znanymi czynnikami) różniła się istotnie od grupy kontrolnej pod względem wieku (średnie  $\pm$  SD: 40,9  $\pm$  20,2 lata vs. 25,3  $\pm$  7,7 lata;  $p < 0,01$ ).

Tabela II. Dane kliniczne i hormonalne badanych z ginekomastią i w grupie kontrolnej  
Table II. Clinical and hormonal data in patients with gynecomastia and in control group

Parametr	Ginekomastia			Grupa kontrolna
	Grupa I	Grupa II	Grupa III	
Wiek (lata)	29,4 ± 15,1	38,5 ± 23,2	40,9 ± 20,2*	25,3 ± 7,7
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	25,4 ± 5,0	29,2 ± 5,3*	26,6 ± 5,0	24,5 ± 3,0
Czas (lata)	5,0; 1–10	2,0; 0,9–5,5	1,0; 0,5–4,0	
V piersi [ml]	28,9; 6,9–67,1	68,2; 17,2–223,3	28,4; 4,1–101,7	
T [ng/ml]	5,7 ± 1,8	1,9 ± 1,2*	5,5 ± 2,5	5,7 ± 1,9
LH [U/l]	3,6; 2,5–4,4	2,8; 0,9–6,6	4,2; 2,5–6,6*	2,6; 1,8–4,2
FSH [U/l]	4,4; 3,1–6,8	3,5; 1,3–6,2	3,5; 2,2–6,7	4; 3–5,5
E2 [pg/ml]	24,4; 22,1–27,6	24,8; 22,0–29,2	26,2; 23,6–55,5	27,4; 24,0–34,0
E2 < 20 [%]	43,9*	71,9	35,3*	69,1
SHBG [nmol/l]	31,3; 21,9–45,0*	43,0; 18,0–45,9**	34,4; 24,0–49,0*	20,7; 14,8–32,4
fT [pmol/l]	311,7 ± 67,9	93,6 ± 69,2*	255,4 ± 104,6*	342,5 ± 95,1
PRL [μg/l]	5,3; 3,3–9,0	5,8; 4,5–16,0	9,0; 5,5–11,5	6,5; 4,8–9,5
DHEA-S [nmol/l]	3159 ± 1710	2579 ± 1811*	2751 ± 2268	3463 ± 1381
TSH [μIU/l]	1,5 ± 0,8	1,6 ± 1,0	1,4 ± 1,1	1,3 ± 0,8

Dane przedstawiono jako średnia ± odchylenie standardowe (SD, *standard deviation*) lub medianę oraz dolny i górny kwartyl (25–75%), jeśli pojedyncze wartości odstające zaburzały średnią. Dla E2 podano odsetek wyników poniżej granicy czułości metody (< 20 pg/ml), a dla przypadków powyżej 20 pg/ml obliczono medianę

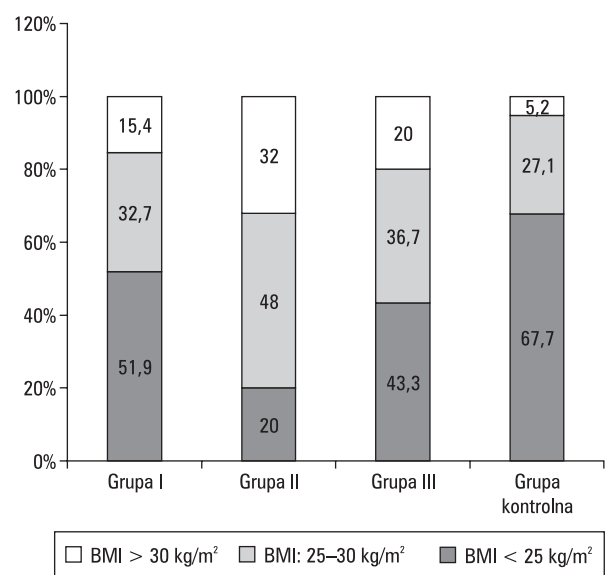
\*p < 0,01 w porównaniach poszczególnych grup pacjentów z grupą kontrolną; \*\*p < 0,05

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; V — objętość; T (*testosterone*) — testosteron; LH (*luteinizing hormone*) — hormon luteinizujący; FSH (*follicle-stimulating hormone*) — hormon folikulotropowy; E2 (*oestradiol*) — estradiol; SHBG (*sex hormone binding globulin*) — białko wiążące hormony płciowe; fT (*free testosterone*) — wolny testosteron; PRL (*prolactin*) — prolaktyna; DHEA-S (*dehydroepiandrosterone sulfate*) — siarczan dehydroepiandrosteronu; TSH (*thyroid-stimulating hormone*) — hormon tyreotropowy

Nie było istotnych różnic pod tym względem między grupą I i II a grupą kontrolną (29,4 ± 15,1 lata i 38,5 ± 23,2 lata *vs.* 25,3 ± 7,7 lata; NS).

Stwierdzono istotnie wyższe średnie BMI w grupie z ginekomastią i hipogonadyzmem w porównaniu z grupą kontrolną (średnie ± SD: 29,2 ± 5,3 kg/m<sup>2</sup> *vs.* 24,5 ± 3,0 kg/m<sup>2</sup>; p < 0,01). Nie było natomiast istotnej różnicy pod tym względem między grupą I i III a grupą kontrolną (25,4 ± 5,0 kg/m<sup>2</sup> i 26,6 ± 5,0 kg/m<sup>2</sup> *vs.* 24,5 ± 3,0 kg/m<sup>2</sup>; NS). Choć we wszystkich grupach z ginekomastią większy był odsetek mężczyzn z nadwagą (BMI ≥ 25 kg/m<sup>2</sup>) i otyłością (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) niż w grupie kontrolnej (ryc. 1), nie były to różnice statystycznie.

Badanie kliniczne wykazało, że ginekomastia najczęściej występowała obustronnie (91 pacjentów). Lewostronne powiększenie piersi obserwowano w 19 przypadkach, a prawostronne w 16. Okres utrzymywania się zmian przed zgłoszeniem się do Poradni zawierał się w przedziale od 3 miesięcy do 18 lat (mediana: 3 lata). Najpóźniej zgłaszali się mężczyźni z ginekomastią idiopatyczną. W tej grupie stwierdzono najmniejsze objętości gruczołów piersiowych (mediana: 28,9 ml), podczas gdy w całej grupie wynosiła ona 32,3 ml, a w grupie z hipogonadyzmem nawet 68,2 ml. Wyróż-



Rycina 1. Częstość występowania prawidłowego indeksu masy ciała (BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>), nadwagi (BMI = 25–30 kg/m<sup>2</sup>) i otyłości (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) w badanych grupach mężczyzn z ginekomastią (I, II, III) i w grupie kontrolnej

Figure 1. Prevalence of normal body mass index (BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>), overweight (BMI = 25–30 kg/m<sup>2</sup>) and obesity (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) in studied groups of patients with gynecomastia (I, II, III) and in control group



**Tabela III.** Częstość występowania ginekomastii małej, średniej, dużej i olbrzymiej w badanej grupie pacjentów z ginekomastią w zależności od BMI, czasu trwania, stężenia testosteronu i estradiolu**Table III.** Prevalence of small, moderate, large, and giant gynecomastia in the studied population according to BMI, duration of gynecomastia, and testosterone and oestradiol levels

Parametr		Ginekomastia			
		I° (mała) < 10 ml	II° (średnia) 10–100 ml	III° (duża) 100–400 ml	IV° (olbrzymia) > 400 ml
BMI	< 25 kg/m <sup>2</sup>	16 (42,1%)	19 (50%)	3 (7,9%)	–
	25–30 kg/m <sup>2</sup>	5 (19,2%)	13 (50%)	6 (23,1%)	2 (7,7%)
	> 30 kg/m <sup>2</sup>	4 (21%)	5 (26,3%)	9 (34,6%)	1 (5,3%)
Czas	≤ 1 roku	17 (48,6%)	13 (37,1%)	2 (5,7%)	3 (8,6%)
	> 1 roku	8 (16,7%)	24 (50%)	16 (33,3%)	–
T	≤ 3,5 ng/ml	3 (13%)	8 (34,8%)	9 (39,2%)	3 (13%)
	> 3,5 ng/ml	22 (36,7%)	29 (48,3%)	9 (15%)	–
E2	< 20 pg/ml	17 (44,7%)	15 (39,5%)	5 (13,2%)	1 (2,6%)
	20–55 pg/ml	8 (19,5%)	21 (51,2%)	10 (24,4%)	2 (4,9%)
	> 55 pg/ml	–	1 (25%)	3 (75%)	–

BMI (body mass index) — wskaźnik masy ciała; E2 (oestradiol) — estradiol; T (testosterone) — testosteron

niono cztery stopnie ginekomastii w zależności od objętości gruczołów piersiowych mierzonej podczas USG. Małą ginekomastię (I stopnia) zdefiniowano jako sumę objętości obu gruczołów piersiowych poniżej 10 ml. Odpowiada to w przybliżeniu obecności tkanki gruczołowej o wymiarach 2,5 × 2,5 × 1,5 cm (obustronnie). Była obecna u 30% badanych. Kolejne 44,6% badanej grupy cierpiało na ginekomastię o objętości średniej (II stopień), między 10–100 ml. Prawie 25% miało dużą ginekomastię, o objętości przekraczającej 100 ml, co odpowiada obecności tkanki gruczołowej o wymiarach większych niż 5,5 × 5,5 × 3 cm (obustronnie). W pojedynczych przypadkach obserwowano ginekomastię olbrzymią (IV stopień), gdy objętość piersi przekraczała 400 ml.

Stwierdzono dodatnią korelację objętości gruczołów piersiowych z BMI ( $r = 0,4$ ;  $p < 0,01$ ), czasem trwania zmiany ( $r = 0,39$ ;  $p < 0,01$ ) i stężeniem estradiolu ( $r = 0,3$ ;  $p < 0,01$ ). Natomiast stężenie testosteronu korelowało ujemnie z objętością gruczołów piersiowych ( $r = -0,27$ ;  $p = 0,01$ ). W tabeli III przedstawiono częstości występowania wyróżnionych stopni ginekomastii w zależności od BMI, czasu trwania zmian, stężenia estradiolu i testosteronu.

W II grupie mężczyzn z ginekomastią, do której zakwalifikowano mężczyzn z klinicznymi i laboratoryjnymi cechami hipogonadyzmu, średnie stężenie testosteronu było znacznie niższe niż w grupie kontrolnej (średnie ± SD: 1,9 ± 1,2 ng/ml vs. 5,7 ± 1,9 ng/ml;  $p < 0,01$ ) oraz w pozostałych dwóch grupach pacjentów (1,9 ± 1,2 ng/ml vs. 5,7 ± 1,8 ng/ml i 5,5 ± 2,5 ng/ml;  $p < 0,01$ ). Natomiast mediana stężenia LH w grupie II mieściła się w normie i nie różniła od stężeń wśród zdrowych mężczyzn (2,8 U/l vs. 2,6 U/l; NS). Wynika

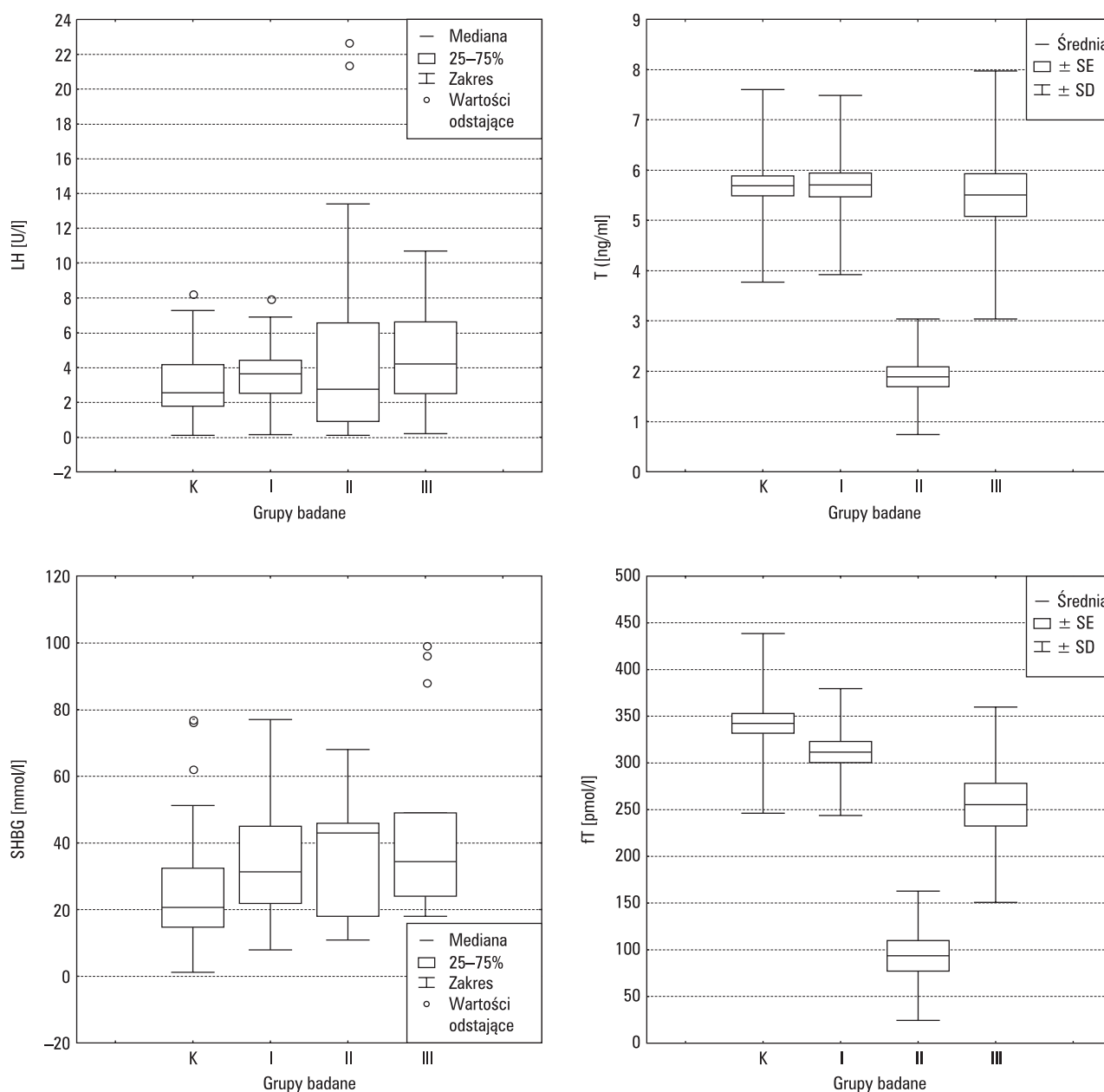
to z faktu, że w grupie tej znaleźli się zarówno pacjenci z hipogonadyzmem hipogonadotropowym (LH ≤ 0,8 U/l; 10 osób), hipogonadyzmem hipergonadotropowym (LH > 7,6 U/l; 6 osób), jak również z prawidłowymi wartościami LH, mimo obniżonego stężenia T ( $n = 18$ ).

Stężenia SHBG we wszystkich grupach chorych były istotnie statystycznie większe niż u mężczyzn w grupie kontrolnej (mediana: 31,3 nmol/l, 43 nmol/l i 34,4 nmol/l vs. 20,7 nmol/l;  $p_{1,3} < 0,01$ ;  $p_2 < 0,05$ ).

Wyliczone stężenie wolnego testosteronu było istotnie niższe nie tylko u mężczyzn z hipogonadyzmem ( $93,6 \pm 69,2$  pmol/l vs.  $342,5 \pm 95,1$  pmol/l;  $p < 0,01$ ), lecz także w grupie III badanych z ginekomastią ( $255,4 \pm 104,6$  pmol/l vs.  $342,5 \pm 95,1$  pmol/l;  $p < 0,01$ ). W grupie III różnica ta wynikała w głównej mierze z podwyższonego stężenia SHBG, gdyż średnie stężenie całkowitego testosteronu w tej grupie było zbliżone do obserwowanego w grupie kontrolnej. W grupie I stężenie fT było również niższe niż w grupie kontrolnej, ale nie była to różnica znamionna ( $311,7 \pm 67,9$  pmol/l vs.  $342,5 \pm 95,1$  pmol/l; NS). Powyższe wyniki przedstawiono w tabeli II i na rycinie 2.

Stężenie DHEA-S w grupie mężczyzn z hipogonadyzmem było niższe niż w kontrolnej ( $2579 \pm 1811$  nmol/l vs.  $3463 \pm 1381$  nmol/l;  $p < 0,01$ ). Nie było natomiast znamiennej różnicy między grupą III a kontrolną pod względem stężenia DHEA-S ( $2867 \pm 1916$  nmol/l vs.  $3463 \pm 1381$  nmol/l;  $p = NS$ ), mimo istotnej różnicy w wieku badanych.

Stężenia E2 w surowicy były powyżej normy laboratoryjnej (> 55 pg/ml) tylko u 7 pacjentów. Hiperestrogenizm towarzyszył takim chorobom, jak: rak nadnercza, łagodny guz jądra z komórek Leydiga, czerniak



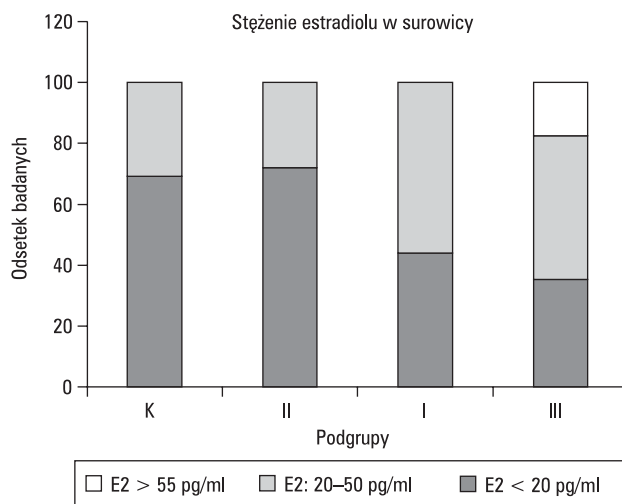
**Rycina 2.** Wykresy ramkowe przedstawiające: stężenia hormonu luteinizującego (LH), testosteronu (T), białka wiążącego hormony płciowe (SHBG) i wolnego testosteronu (fT) w grupie kontrolnej (K) i grupach pacjentów z ginekomastią (I, II, III)

**Figure 2.** Box-and-whiskers plots showing the levels of luteinizing hormone (LH), testosterone (T), sex hormone binding protein (SHBP), and free testosterone (fT) in control group (K) and in groups of patients with gynecomastia (I, II, III)

i nadczynność tarczycy. Podwyższone stężenie estradiolu obserwowano również u bardzo otyłego mężczyzny ( $BMI > 40 \text{ kg/m}^2$ ), najprawdopodobniej wskutek nasilonej aromatyzacji androgenów, oraz przejściowo u dwóch mężczyzn zażywających odżywki dla sportowców o nieznanym składzie. W dużym odsetku mężczyzn z grupy kontrolnej i pacjentów z hipogonadyzmem stężenia estradiolu mieściły się poniżej granicy czułości metody, czyli poniżej  $20 \text{ pg/ml}$  (odpowiednio: 69,1% i 71,9%), istotnie częściej niż w I i III grupie pa-

centów z ginekomastią (odpowiednio: 43,9% i 35,3%;  $p < 0,01$ ). Przedstawiono to na rycinie 3. Pomijając wyniki poniżej  $20 \text{ pg/ml}$ , nie stwierdzono istotnych różnic w stężeniach estradiolu między badanymi grupami a grupą kontrolną (mediany odpowiednio:  $24,4 \text{ pg/ml}$ ,  $24,8 \text{ pg/ml}$  i  $26,2 \text{ pg/ml}$  vs.  $27,4 \text{ pg/ml}$ ; NS).

Nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy badanymi grupami (I, II, III i kontrolną) w stężeniach FSH (mediany odpowiednio:  $4,4 \text{ U/l}$ ,  $3,5 \text{ U/l}$ ,  $3,5 \text{ U/l}$  i  $4,0 \text{ U/l}$ ; NS), PRL (mediany:  $5,3 \text{ } \mu\text{g/l}$ ,  $5,8 \text{ } \mu\text{g/l}$ ,  $9,0 \text{ } \mu\text{g/l}$  i  $6,5 \text{ } \mu\text{g/l}$ ;



**Rycina 3.** Stężenie estradiolu (E2) w surowicy w grupie kontrolnej (K) i badanych podgrupach pacjentów z ginekomastią: I — idiopatyczną, II — związaną z hipogonadyzmem, III — wywołaną lekami lub innymi przyczynami

**Figure 3.** Serum oestradiol (E2) level in control group (K) and in groups of patients with gynecomastia: I — idiopathic, II — associated with hypogonadism, III — drug induced or associated with other diseases

NS) i TSH (średnie  $\pm$  SD:  $1,5 \pm 0,8 \mu\text{IU/l}$ ,  $1,6 \pm 1,0 \mu\text{IU/l}$ ,  $1,4 \pm 1,1 \mu\text{IU/l}$  i  $1,3 \pm 0,8 \mu\text{IU/l}$ ; NS).

## Dyskusja

### Dane kliniczne

Przedstawione wyniki potwierdzają częste występowanie ginekomastii idiopatycznej (46% badanych mężczyzn), zgodnie z danymi z literatury [6]. W przypadkach przetrwałej ginekomastii pokwitaniowej nie są również znane czynniki prowadzące do utrzymywania się zmian po wieku dojrzewania [1]. Hipogonadyzm stwierdzono w 27% przypadków, co stanowiło wyraźnie wyższy odsetek, niż podaje Braunstein (10%) [1]. Prawdopodobnie wynika to z częstszego zgłaszania się do Poradni mężczyzn z innymi objawami hipogonadyzmu poza ginekomastią, na przykład z zaburzeniami potencji i erekcji, nieprawidłowymi proporcjami ciała czy brakiem zarostu. Ginekomastia polekowa występowała z częstością zbliżoną do podawanej w literaturze (19% vs. 10–20%) [1]. Inne przyczyny ginekomastii pojawiały się sporadycznie.

W przedstawionej pracy ponad 67% pacjentów było w wieku między 18. a 50. rż., tylko niecałe 10% poniżej 18. rż., a 23,2% powyżej 50. rż. Nie odzwierciedla to rzeczywistego rozkładu częstości występowania ginekomastii w męskiej populacji, dotyczy ona bowiem ponad 2/3 chłopców w wieku dojrzewania [4, 13] oraz mężczyzn między 50. a 70. rż. [5], natomiast między 18.

a 50. rż. występuje rzadziej (ok. 36%) [3]. Wydaje się, że pacjenci z ginekomastią pokwitaniową trafiają głównie do poradni pediatrycznych, a starsi mężczyźni rzadziej zgłaszają się z tym problemem do lekarza. Ginekomastia jest istotnym problemem natury psychicznej przede wszystkim dla młodych mężczyzn.

Czas trwania ginekomastii może wpływać na możliwości diagnostyczne i terapeutyczne. Tylko 28 mężczyzn z badanej grupy zgłosiło się w ciągu pół roku od pierwszych objawów, czyli w aktywnej fazie ginekomastii, w której najłatwiej stwierdzić jej przyczynę. Zaburzenia prowadzące do ginekomastii, na przykład zmiany stężeń hormonów płciowych mogą być przejściowe [13–16]. Irahara i wsp. [17] wykazali zwiększoną ekspresję aromatazy w tkankach pochodzących z gruczołów piersiowych mężczyzn z ginekomastią w fazie aktywnej, natomiast w tkankach pobranych od mężczyzn z długotrwałą, czyli włóknistą, postacią ginekomastii nie obserwowali takich zmian. Leczenie farmakologiczne jest również najskuteczniejsze na wstępnym etapie, gdyż w fazie włóknistej zmiany stają się nieodwracalne i mogą być skutecznie leczone jedynie chirurgicznie.

Omawiane wyniki badań wskazują na to, że mężczyźni z ginekomastią łączącą się z hipogonadyzmem mieli znamienne wyższe BMI niż mężczyźni z grupy kontrolnej. Zależność ginekomastii od masy ciała stwierdzano w innych pracach [5, 13, 18], a nadwagę i otyłość uważa się za czynniki ryzyka. Dodatkowo, u otyłych mężczyzn stwierdza się obniżone stężenie androgenów [19], co po części wynika z nasilonej aromatyzacji w tkance tłuszczowej.

### Badanie ultrasonograficzne piersi

W przeprowadzonych badaniach ultrasonograficznych piersi u większości mężczyzn stwierdzano utkanie gruczołowo-tłuszczowe, często z udziałem tkanki łącznej włóknistej o podwyższonej echogeniczności. Przyczynami takiego obrazu USG były zarówno długi czas trwania ginekomastii, jak i występowanie nadwagi i otyłości. U mężczyzn z krótkotrwałą ginekomastią tkanka gruczołowa była homogenna. Odpowiada to obrazowi USG sutki żeńskiego, który u młodych kobiet zwykle jest jednorodnie gęsty i homogenny ultrasonograficznie, natomiast z wiekiem dochodzi do powstania „luźnej” architektury gruczołu, pojawienia się zrazików tłuszczowych i hiperechogenicznych przegród łącznotkankowych [20]. Jest to zgodne z histologicznym podziałem na stadium aktywne, trwające 6–12 miesięcy, wiążące się z intensywną proliferacją zrębu i nabłonka gruczołowego przewodów oraz stadium stopniowego włóknienia i szklwienia zrębu z zanikiem tkanki gruczołowej [6, 21].

Wobec powyższego, korelacja objętości piersi z BMI może po części wynikać z udziału zrazików tkanki tłuszcz-

czowej w zebranych wymiarach tkanki sutka. Niewohner i Nuttall [5] również opisują silny dodatni związek BMI z wystąpieniem ginekomastii oraz ze średnicą wyczuwalnej palpacyjnie tkanki piersi. Stwierdzone korelacje objętości piersi ze stężeniami hormonów oznaczają, że im wyższe stężenie estrogenów oraz im niższe stężenie testosteronu, tym większa objętość gruczołów piersiowych. Zaburzenie równowagi między estrogenami i androgenami uznaje się za podstawowy czynnik patogenetyczny ginekomastii. Wiąże się to z tym, że estrogeny pobudzają proliferację nabłonka gruczołowego piersi, natomiast androgeny działają hamująco na ten proces [22].

### **Wyniki badań hormonalnych**

W prawidłowych warunkach testosteron hamuje rozwój gruczołów piersiowych u mężczyzn, wobec czego jego niedobór stanowi ważny czynnik ryzyka ginekomastii. W niniejszej pracy w znamienym odsetku mężczyzn z grupy badanej (27%) stężenie testosteronu było obniżone. Jednak również w grupie kontrolnej znalazło się kilku mężczyzn bez ginekomastii ze stężeniem testosteronu poniżej 3,5 ng/ml. Obserwacje mężczyzn z hipogonadyzmem potwierdzają, że nie we wszystkich przypadkach jest to czynnik wystarczający do wywołania ginekomastii [23].

Hiperestrogenizm zwykle prowadzi do przerostu gruczołów piersiowych u mężczyzn, jednak jest on rzadkim zjawiskiem. Stwierdzenie podwyższonego stężenia estradiolu w surowicy powinno zawsze prowadzić do próby ustalenia jego przyczyny, a przede wszystkim wykluczenia obecności nowotworów produkujących estrogeny.

W pracy zastosowano metodę oznaczania stężenia estradiolu w surowicy o dolnej granicy czułości 20 pg/ml, co w dużym odsetku badanych nie pozwoliło na wyznaczenie dokładnej wartości. Można uznać, że wartości do 20 pg/ml, mieszczące się w granicach niskich prawidłowych stężeń tego hormonu w męskim organizmie, są mało istotne dla powstania ginekomastii. Niemniej jednak zwraca uwagę fakt, że u prawie 70% badanych z grupy kontrolnej stężenia estradiolu wynosiły poniżej 20 pg/ml, podobnie jak u mężczyzn z hipogonadyzmem, u których brakuje substratu dla aromatazy. Niskie stężenia estradiolu występowały istotnie częściej niż wśród pozostałych pacjentów z ginekomastią. Być może jednak u mężczyzn chorych na ginekomastię bez towarzyszącego hipogonadyzmu mamy do czynienia z nasileniem aktywności aromatazy i w konsekwencji konwersji testosteronu do estradiolu. Mimo zwiększonej aromatyzacji, stężenia estradiolu w surowicy mogą wciąż mieścić się w granicach normy, gdyż jedynie w pośredni sposób odzwierciedlają jego metabolizm w tkankach obwodowych. U mężczyzn główną rolę

odgrywa lokalna synteza estrogenów i ich oddziaływanie intrakrynne i parakrynne [24], a stężenia estrogenów w tkance, na przykład piersi, mogą być wielokrotnie wyższe od stężeń w surowicy [25]. Na modelach zwierzęcych obserwowano rozwój ginekomastii zarówno u myszy transgenicznych MMTV-*arom+*, u których zwiększona synteza estrogenów w tkance sutka w nieznacznym stopniu wpływała na ich stężenia we krwi [26, 27], jak i u myszy *AROM+*, u których nasilona nadekspresja aromatazy dotyczyła wielu tkanek i prowadziła do wzrostu stężenia estrogenów w surowicy [26].

Biosynteza estrogenów, poza tym, że wynika z aktywności aromatazy, jest ściśle zależna od dostępności i stężenia w surowicy substratów, takich jak: testosteron, androstendion, DHEA i DHEA-S [24]. Siarczan dehydroepiandrosteronu jest słabym androgenem nadnerczowym i nie oddziałuje bezpośrednio na gruczoł piersiowy. W pracy wykazano istotnie obniżone stężenia DHEA-S u pacjentów z ginekomastią i hipogonadyzmem w porównaniu z grupą kontrolną. Może to wynikać ze zmniejszonej produkcji DHEA-S lub zwiększonej konwersji do estrogenów [16].

Złożony metabolizm estrogenów i androgenów oraz dynamika tych procesów wywołująca istotne zmiany w stężeniach hormonów w czasie [28] utrudniają ocenę zaburzeń hormonalnych prowadzących do ginekomastii. Wydaje się, że podstawowe znaczenie mogą odgrywać lokalne stężenia estrogenów. Zapewne dlatego dotychczasowe badania dotyczące stężeń estrogenów w surowicy w ginekomastii pokwitaniowej i idiopatycznej dają sprzeczne wyniki [13–15, 18, 29–31].

Wyniki badań uzyskane w grupie mężczyzn z ginekomastią idiopatyczną są szczególnie interesujące. Mimo że stężenia badanych hormonów mieściły się w zakresie normy, to jednak stwierdzono istotnie wyższe stężenia SHBG w porównaniu z grupą kontrolną. Stężenie SHBG może wzrastać wraz z wiekiem i stężeniem estrogenów, jednak grupa mężczyzn z ginekomastią idiopatyczną nie różniła się istotnie od grupy kontrolnej tymi parametrami.

Białko wiążące hormony płciowe to białko transportujące androgeny i estrogeny do tkanek docelowych, regulujące stężenie frakcji biodostępnej hormonów i pośrednio wpływające na siłę ich oddziaływania na tkanki docelowe [32]. Najnowsze badania wskazują dodatkowo na aktywną rolę SHBG w przekazywaniu sygnału przez błonę komórkową, za pośrednictwem specyficznego receptora błonowego. Sygnał zależny jest od hormonu związanego przez SHBG oraz typu komórki, na którą ten kompleks oddziałuje. Co więcej, SHBG może być syntetyzowane w tkankach docelowych dla hormonów płciowych, prawdopodobnie modyfikując efekty ich działania [33].



W wynikach tej pracy wykazano, że we wszystkich grupach mężczyzn z ginekomastią stężenie SHBG jest znacząco wyższe w porównaniu z grupą kontrolną. Może to świadczyć o znaczeniu tego czynnika w patogeniezie ginekomastii, na przykład istnieniu dyskretnych różnic w stężeniach wolnych lub biodostępnych hormonów płciowych, zależnych od poziomu białka wiążącego. Pewne znaczenie mogą również odgrywać słabo jeszcze poznane, dodatkowe funkcje SHBG jako regulatora odpowiedzi komórki na działanie hormonów płciowych [33]. Podwyższone stężenie SHBG i obniżone stężenie wolnego testosteronu u pacjentów z młodzieńczą ginekomastią opisali wcześniej Biro i wsp. [13].

## Wnioski

Szczegółowe badanie kliniczne i określenie profilu hormonalnego umożliwia dokonanie podziału na trzy grupy mężczyzn chorych na ginekomastię: idiopatyczną, zależną od hipogonadyzmu oraz polekową i związaną z innymi chorobami. Obecnie w blisko połowie przypadków (46%) nie udaje się ustalić przyczyn ginekomastii. Subtelne zaburzenia hormonalne, takie jak podwyższone stężenie białka wiążącego hormony płciowe, które nie są wykrywane podczas standardowej diagnostyki pacjentów z ginekomastią, mogą również leżeć u jej podłoża.

## Podziękowanie

Autorzy składają serdeczne podziękowanie dr hab. Monice Puzianowskiej-Kuźnickiej i dr Alinie Kurulowicz z Zakładu Endokrynologii Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN, za pomoc w pozyskaniu materiału do badań.

## Piśmiennictwo

- Braunstein GD. Gynecomastia. *N Engl J Med* 1993; 328: 490–495.
- Czajka I, Zgliczyński W. Ginekomastia — patogeneza, rozpoznawanie i leczenie. *Endokrynol Pol* 2005; 56: 269–277.
- Nuttall FQ. Gynecomastia as a physical finding in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 48: 338–340.
- Nydick M, Butos J, Dale JH i wsp. Gynecomastia in adolescent boys. *JAMA* 1961; 178: 449–454.
- Niewoehner CB, Nuttall FQ. Gynecomastia in a hospitalized male population. *Am J Med* 1984; 77: 633–638.
- Griffin JE, Wilson JD. Abnormalities in estrogen metabolism. W: Williams Textbook of Endocrinology. 10th Edition. Saunders, Philadelphia 2003: 741–746.
- Shozu M, Sebastian S, Takayama K i wsp. Estrogen excess associated with novel gain-of-function mutations affecting the aromatase gene. *N Engl J Med* 2003; 348: 1855–1865.
- Zitzmann M, Depenbusch M, Gromoll J i wsp. X-chromosome inactivation patterns and androgen receptor functionality influence phenoty-

pe and social characteristics as well as pharmacogenetics of testosterone therapy in Klinefelter patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 6208–6217.

- Czajka-Oraniec I, Zgliczyński W, Mikula M i wsp. Znaczenie polimorfizmu c.454–351 A/G genu receptora estrogenowego alfa w predyspozycji do ginekomastii idiopatycznej. V Konferencja „Endokrynologia Molekularna”, Poznań, 28–30 marca 2007.
- Czajka-Oraniec I, Zgliczyński W, Kurylowicz A i wsp. Association between gynecomastia and aromatase (CYP19) polymorphisms. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 721–727.
- Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K i wsp. Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care* 2004; 27: 1036–1041.
- Lunenfeld B, Saad F, Hoels CE. ISA, ISSAM and EAU recommendations for the investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: scientific background and rationale. *Aging Male* 2005; 8: 59–74.
- Biro FM, Lucky AW, Huster GA, Morrison JA. Hormonal studies and physical maturation in adolescent gynecomastia. *J Pediatr* 1990; 116: 450–455.
- Lee PA. The relationship of concentrations of serum hormones to pubertal gynecomastia. *J Pediatr* 1975; 86: 212–215.
- LaFranchi SH, Parlow AF, Lippe BM i wsp. Pubertal gynecomastia and transient elevation of serum estradiol level. *Am J Dis Child* 1975; 129: 927–931.
- Moore DC, Schlaepfer LV, Panier L i wsp. Hormonal changes during puberty: transient pubertal gynecomastia: abnormal androgen-estrogen ratios. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 492–499.
- Irahara N, Miyoshi Y, Taguchi T i wsp. Possible involvement of aromatase overexpression induced by cyclo-oxygenase-2 in the pathogenesis of idiopathic gynecomastia. *Endocr Res* 2005; 31: 219–227.
- Ersoz H, Onde ME, Terekci H i wsp. Causes of gynecomastia in young adult males and factors associated with idiopathic gynecomastia. *Int J Androl* 2002; 25: 312–316.
- Hammoud AO, Gibson M, Peterson CM i wsp. Obesity and male reproductive potential. *J Androl* 2006; 27: 619–626.
- Leucht W. Interpretacja obrazów ultrasonograficznych sutka. W: Leucht D, Madjara H (red.). Atlas ultrasonograficzny sutka. Wyd. I. Urban&Partner, Wrocław 1998: 16–21.
- Kono S, Kurosumi M, Simooka H i wsp. Immunohistochemical study of the relationship between Ki-67 labeling index of proliferating cells of gynecomastia, histological phase and duration of disease. *Pathol Int* 2006; 56: 655–658.
- Braunstein GD. Aromatase and gynecomastia. *Endocrine-Related Cancer* 1999; 6: 315–324.
- Wilson JD, Roehrborn C. Long-term consequences of castration in men: lessons from the Skoptzy and the eunuchs of the Chinese and Ottoman courts. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4324–4331.
- Simpson ER, Misso M, Hewitt KN i wsp. Estrogen — the good, the bad, and the unexpected. *Endocr Rev* 2005; 26: 322–330.
- Blankenstein MA, van de Ven J, Maitimu-Smeele I i wsp. Intratumoral levels of estrogens in breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1999; 69: 293–297.
- Li X, Warri A, Makela S i wsp. Mammary gland development in transgenic male mice expressing human P450 aromatase. *Endocrinology* 2002; 143: 4074–4083.
- Gill K, Kirma N, Tekmal RR. Overexpression of aromatase in transgenic male mice results in the induction of gynecomastia and other biochemical changes in mammary glands. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2001; 77: 13–18.
- Ismail AAA, Barth JH. Endocrinology of gynecomastia. *Ann Clin Biochem* 2001; 38: 596–607.
- Large DM, Anderson DC. Twenty-four hour profiles of circulating androgens and oestrogens in male puberty with and without gynecomastia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1979; 11: 505–521.
- Dundar B, Dundar N, Erci T i wsp. Leptin levels in boys with pubertal gynecomastia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005; 18: 929–934.
- Villalpando S, Mondragon L, Barron C i wsp. Role of testosterone and dihydrotestosterone in spontaneous gynecomastia of adolescents. *Arch Androl* 1992; 28: 171–176.
- Braunstein GD. Jądra. W: Lewiński A, Greenspan FS, Gardner DG (red.). Endokrynologia ogólna i kliniczna. Wyd. I. Czelej, Lublin 2004: 453–485.
- Rosner W, Hryb DJ, Khan MS i wsp. Sex hormone-binding globulin mediates steroid hormone signal transduction at the plasma membrane. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1999; 69: 481–485.
- Czajka I, Zgliczyński W, Kasperlik-Zaluska A, Cichocki A. Ginekomastia pierwszym objawem raka kory nadnercza. *Endokrynol Pol* 2005; 56: 926–930.